

УДК 578.825.11:57.044:541.4
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i2.7872

О. М. Волощук¹, Ю. В. Короткий², С. Л. Рибалко³, В. П. Ширококов¹
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ¹, КИЇВ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ², КИЇВ
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМЕНІ Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО³, КИЇВ

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИГЕРПЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АМІНОПРОПАНОЛУ-2

Вступ. З огляду на те, що хіміотерапія та хіміопротифілактика є одними з головних, а часто і єдиною можливими засобами ефективної боротьби з вірусними інфекціями, дослідження сполук нового синтезу з відомою формулою стосовно виявлення їх противірусних властивостей залишається одним з основних шляхів створення нових противірусних препаратів.

Мета дослідження – вивчити протигерпетичну активність нових сполук амінопропанолу-2 відносно вірусу простого герпесу (HSV) 1-го антигенного типу, штам VC.

Методи дослідження. Визначали протигерпетичну дію 8 похідних амінопропанолу-2, серед яких сполука № 51 належала до норборніловмісних речовин, сполука № 48 – до речовин із циклічними замісниками в алкоксигрупі, сполуки № 46, 47, 49, 50, 52 і 53 належали до речовин з аліциклічними замісниками в алкоксигрупі. Протигерпетичну активність досліджуваних речовин оцінювали *in vitro* на культурі клітин ВНК (перещеплювана культура клітин нирки хом'яка) за зниженням інфекційного титру вірусу та шляхом визначення їх хіміотерапевтичного індексу (ХТІ).

Результати й обговорення. Встановлено, що сполука № 53 пригнічує репродукцію вірусу HSV-I на 2 Іg ID₅₀ в концентрації 1,56 мкг/мл, а ХТІ цієї речовини дорівнює 64, що характеризує її як ефективний інгібітор репродукції HSV-I. Також виявлено деяку протигерпетичну активність сполук № 46, 47 та 51, про що свідчать показники їх ХТІ (8, 4 і 4 відповідно). Речовини № 48, 49, 50 та 52 не мають протигерпетичної дії.

Висновки. Серед досліджених похідних амінопропанолу-2 ідентифіковано сполуку 1-(2-метил-3-бутинокси)-3-(2,2,6,6-тетраметил піперидино)-2-пропанол гідрохлорид (сполука № 53), що проявляє виражену протигерпетичну дію. За хімічною структурою сполука № 53 належить до групи речовин з аліциклічними замісниками в алкоксигрупі, де аліциклічним замісником є 2-метил-3-бутен, а амінний фрагмент цієї речовини містить радикал 2,2,6,6-тетраметилпіперидин. Отримані результати будуть корисними при встановленні закономірних взаємозв'язків "структура – активність" та можуть бути використані при створенні активних сполук з певними характеристиками.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: похідні амінопропанолу-2; протигерпетична активність; вірус простого герпесу (HSV).

ВСТУП. Герпес – найбільш розповсюджена інфекція людини, тривалий час існує в організмі переважно в латентній формі. За даними літератури, віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів є найбільш поширеними: антитіла до них виявляють у 80–90 % дорослого населення. Ці віруси спричиняють захворювання центральної нервової системи (енцефаліт, мієліт, енцефаломієліт), очей (кератит, кератокон'юнктивіт, увеїт), слизових оболонок, шкіри тощо [1, 2]. Значне розповсюдження герпесвірусної інфекції, важкий перебіг і тяжкі ускладнення зумовлюють актуальність розробки протигерпетичних засобів та їх упровадження в медичну практику. На сьогодні © О. М. Волощук, Ю. В. Короткий, С. Л. Рибалко, В. П. Ширококов, 2017.

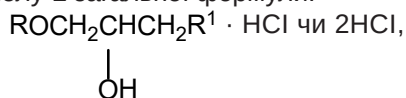
ні в лікарську практику впроваджено кілька десятків противірусних препаратів [3, 4] (ацикловір, валацикловір, ганцикловір, адеорівір, бонафтон та ін.), які належать до різних груп речовин і мають вибірково здатність пригнічувати ті чи інші стадії складного процесу репродукції вірусів в інфікованій клітині. Єдиного препарату, достатньо ефективного проти всіх патогенних для людини вірусів, з цієї родини немає.

Перспективними сполуками у фармакологічному відношенні є функціоналізовані аміноспирти. Завдяки наявності в них двох реакційних центрів (гідроксильної та аміногрупи) їх легко можна модифікувати різноманітними формафорами з одержанням високоактивних сполук [5]. З літературних джерел відомо, що аміноспир-

ти і продукти їх заміщення по аміно- та гідроксильних групах володіють різноманітною фармакологічною активністю [6], що дає підстави розглядати цей клас речовин як перспективне джерело отримання високоактивних молекул. На наш погляд, було б доцільно провести скринінг сполук нового синтезу серед речовин даного класу на предмет виявлення високоактивних молекул з метою можливого створення на їх основі нових протимікробних засобів.

Мета дослідження – вивчити противірусну активність нових похідних амінопропанолу-2, які в подальшому можуть бути використані при створенні активних молекул з певними характеристиками.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Синтезовані сполуки. Досліджені похідні амінопропанолу-2 було синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України за розробленими методиками [7]. Визначали протигерпетичну дію 8 похідних амінопропанолу-2 загальної формули:



де R – норборніл, R¹ – 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 51); R – циклопентил, R¹ – 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 48); R – t-бутил, R¹ – 1,1,3,3-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 50); R – t-аміл, R¹ – 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (сполука № 47) та R¹ – 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 49); R – 3-метил-1-пентин, R¹ – 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 46); R – 2-метил-3-бутин, R¹ – 2,2,6,6-тетраметил-4-окси-піперидин (сполука № 52) та R¹ – 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (сполука № 53). Речовини № 48, 51 було досліджено у вигляді основ. Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини без запаху, з різним ступенем розчинності у воді та 96 % спирті. Для дослідження застосовували матричний розчин речовин у середовищі для культур клітин без сироватки з концентрацією 1 мг/мл, який стерилізували за допомогою нітроцелюлозного фільтра з діаметром пор 0,22 мкм. До використання розчин зберігали в стерильних пробірках при -20 °С.

Вірус та культура клітин. У дослідженні використали вірус простого герпесу (HSV) 1-го антигенного типу, штам VC та чутливу до нього перещеплювану культуру клітин нирки хом'яка (ВНК), які було одержано з банку культур клітин Лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій НДІ епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України. Клітинні моношари вирощували в 96 лунко-

вих плашках ("Nunclon", "Surface", Данія) із застосуванням ростового поживного середовища, яке готували на основі стандартного середовища RPMI-1640 з додаванням 10 % ембріональної сироватки ("Sigma", США) й антибіотиків: пеніциліну 100 Од/мл та стрептоміцину 100 мкг/мл ("Артеріум", Україна). Середовище підтримки росту (СП) було аналогічного складу без додавання сироватки. Перед використанням проводили дворазові пасажування вірусу в культурі клітин ВНК та визначали інфекційний титр вірусу мікрометодом [8] в культурі клітин на 3–5 доби після інфікування за утворенням симпластів. Симпластоутворення спостерігали при мікроскопії в інвертованому мікроскопі та фарбуванні за Романовським–Гімзою. На кожне зроблене десятиразове розведення брали по 4 лунки об'ємом по 50 мкл. Розрахунок інфекційного титру вірусу проводили за методом Кербера [9]. За титр вірусу брали величину, протилежну десятковому логарифму найбільшого розведення вірусу, здатного спричинювати позитивну реакцію в половині інфікованих лунок планшета. Титр виражали в логарифмах 50 % цитотоксичної дози (lg ID₅₀).

Вірусологічні дослідження in vitro. Противірусну активність похідних амінопропанолу вивчали відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [10]. Критерієм первинної оцінки противірусної активності досліджуваних сполук є хіміотерапевтичний індекс (ХТІ). Його визначає відношення максимально переносимої концентрації (МПК) до мінімально активної концентрації (МАК) речовини. МПК встановлюють за ступенем ЦПД у культурі клітин, а МАК – за зниженням інфекційного титру вірусу. Для визначення МПК суспензію культури клітин ВНК у ростовому поживному середовищі в посівній концентрації 5×10⁵ кл/мл вносили у лунки 96-лункового планшета і культивували 48 год при 37 °С в атмосфері 5 % CO₂ до утворення суцільного моношару, якість якого контролювали під інвертованим мікроскопом. Після закінчення цього терміну ростове середовище з лунок планшета повністю видаляли. Шляхом послідовних розведень у СП готували розчин досліджуваних сполук, де передбачувана кількість активної речовини відповідала концентраціям: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12 мкг/мл. Отримані розведення речовин в об'ємі 200 мкл наносили на сформовані клітинні моношари (по 10 для кожної концентрації). Показник МПК обчислювали як максимальну концентрацію препарату (розведення препарату), яка не викликала цитотоксичної дії в жодному з оброблених ними клітинних моношарів упродовж 72 год експозиції за даними прижиттєвого цитологічного дослідження.

Показник МАК досліджуваних сполук визначали за зниженням інфекційного титру вірусу, для чого HSV-I у дозі 100 СТД₅₀/0,1 мл вносили в культуру клітин ВНК та інкубували протягом 60 хв при 37 °С. Після адсорбції вірусу на клітинах його залишки видаляли, клітини відмивали СП та вносили в кожну лунку по 200 мкл різних концентрацій досліджуваних сполук (від 12,5 до 0,78 мкг/мл). На кожну концентрацію використовували 3 лунки плашки. Як контроль застосовували інфіковані клітини, які інкубували в СП без додавання досліджуваних речовин. Облік результатів проводили через 48 год після інфікування клітин вірусом і введення речовин до часу максимального накопичення вірусу в контролі. Після цього клітини тричі заморожували і розморожували, осаджували клітинний детрит при 2000 об./хв, і в надосаді визначали інфекційний титр вірусу. Розрахунок інфекційного титру вірусу проводили за методом Кербера, як описано вище [9]. Зниження інфекційного титру в досліді (в оброблених культурах) не менш ніж на 2 lg ID₅₀ порівняно з контролем дозволяло визначити МАК речовин.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлення протівірусної дії речовин передбачає дослідження їх впливу на клітини, з якими вірус перебуває у тісній взаємодії під час репродукції. При цьому сполука тривало (від 24 до 72 год) впливає на інфіковану клітину в концентраціях, обмежених максимально переносимою концентрацією. Показник МПК обчислювали як максимальну концентрацію речовини, яка не виклика-

ла цитопатичної дії в жодному з оброблених ними моношарів культури клітин ВНК упродовж 72 год експозиції за даними прижиттєвого цитологічного дослідження. За результатами наших досліджень, МПК сполук № 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 була в межах від 12 до <100 мкг/мл (табл. 1).

Таким чином, з огляду на показник МПК, сполуки № 48, 49, 50, 52 та 53 не токсичні до культури клітин ВНК у концентрації менше 100 мкг/мл. Найбільш токсичними серед досліджуваних речовин за показником МПК виявилися сполуки № 47 та 51, які спричинювали цитопатичний ефект на культурі клітин ВНК у концентрації 12,5 мкг/мл.

Для встановлення протівірусної дії досліджуваних речовин, крім показника МПК, необхідно визначити МАК сполук, яка являє собою мінімальну концентрацію речовини, що гальмує розвиток вірусспецифічної ЦПД на 50 % [8, 9]. Зниження, порівняно з контролем, інфекційного титру вірусу в оброблених культурах на 2 lg ID₅₀ і більше дозволило визначити МАК досліджуваних сполук (табл. 2). Відповідно до отриманих результатів (табл. 2), сполуки № 46, 47, 51, 53 пригнічують репродукцію вірусу герпесу не менше ніж на 2 lg ID₅₀ в концентраціях від 1,56 до 6,25 мкг/мл. Серед усіх сполук, що інгібують репродукцію HSV-I, сполука № 53 має найбільш виражений вплив: її МАК становить 1,56 мкг/мл.

За показниками МПК та МАК сполук можна обчислити хіміотерапевтичний індекс речовин. Сполуки, які мають ХТІ 4 або вище, при дослідженні інгібуючого впливу на репродукцію віру-

Таблиця 1 – Максимально переносима концентрація сполук № 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53

№ сполуки	100 % ЦПД при відповідних концентраціях сполук, мкг/мл					
	100	50	25	12,5	6,25	3,125
46	10/10	0/10	–	–	–	–
47	10/10	10/10	5/10	0/10	–	–
48	0/10	–	–	–	–	–
49	0/10	–	–	–	–	–
50	0/10	–	–	–	–	–
51	10/10	10/10	10/10	0/10	–	–
52	0/10	–	–	–	–	–
53	0/10	–	–	–	–	–
Контроль клітин	–	–	–	–	–	–

Таблиця 2 – Мінімально активна концентрація сполук № 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 стосовно HSV-I

Доза, мкг/мл	№ сполуки							
	46	47	48	49	50	51	52	53
	Інфекційний титр в lg ID ₅₀							
12,5	3,0	4,0	4,0	4,0	4,5	–	5,0	3,0
6,25	3,0	3,0	4,5	3,0	3,0	2,0	6,0	3,0
3,125	4,0	2,0	4,5	3,0	3,0	3,0	6,0	4,0
1,56	4,0	4,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,5	2,0
0,78	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	6,0	5,0	3,0
0,39	4,0	5,0	4,0	4,0	4,0	5,0	5,5	4,0
Контроль вірусу	5,0	5,0	4,0	4,0	4,0	5,0	5,0	4,0

су в системах *in vitro* вважають активними. Речовини, ХТІ яких дорівнює 16 або вище і які знижують інфекційний титр вірусу за умов однокіклового дослідження на 1,25–2,0 lg TID₅₀, є високоактивними та перспективними для подальшого дослідження на тваринах [8, 10]. Визначені показники МПК та МАК дозволили встановити ХТІ досліджуваних сполук стосовно HSV-I (табл. 3).

Одержані результати (табл. 1–3) вказують на те, що сполука № 53 є ефективним інгібітором репродукції HSV-I: вона достовірно знижує репродукцію вірусу герпесу на 2,0 lg ID₅₀ в концентрації 1,56 мкг/мл та має високий показник ХТІ, який становить 64. Також активними стосовно HSV-I можна вважати сполуки № 46, 47 та 51, про що свідчать показники їх ХТІ, які дорівнюють 8, 4 і 4 відповідно.

Таблиця 3 – Хіміотерапевтичний індекс сполук № 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 стосовно HSV-I

№ сполуки	МПК, мкг/мл	МАК, мкг/мл	ХТІ
46	50,0	6,25	8
47	12,5	3,125	4
48	<100	–	–
49	<100	–	–
50	<100	–	–
51	12,5	3,125	4
52	<100	–	–
53	<100	1,56	64

ВИСНОВКИ. 1. За визначеними показниками МАК та ХТІ серед досліджених похідних амінопропанолу-2 ідентифіковано сполуку 1-(2-метил-3-бутинокси)-3-(2,2,6,6-тетраметил піперидино)-2-пропанол гідрохлорид (сполука № 53), що проявляє виражену протигерпетичну дію.

2. За хімічною структурою сполука № 53 належить до групи речовин з аліциклическими

замісниками в алкоксигрупі, де аліциклическим замісником є 2-метил-3-бутен, а амінний фрагмент цієї речовини містить радикал 2,2,6,6-тетраметилпіперидин.

3. Отримані результати будуть корисними при встановленні закономірних взаємозв'язків “структура – активність” та можуть бути використані при створенні активних сполук з певними характеристиками.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Посібник з хіміотерапії вірусних інфекцій / за ред. І. В. Дзюблик. – К. : Олпринт, 2004. – 176 с.
2. Looker K. J. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 / K. J. Looker, G. P. Garnett // *Sex. Transm. Infect.* – 2005. – **81** (2). – P. 103–107
3. Coleman J. L. Recent advances in vaccine development for herpes simplex virus types I and II / J. L. Coleman, D. Shukla // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – **9** (4). – P. 729–735.
4. Wilson A. C. A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons / A. C. Wilson, I. Mohr // *Trends Microbiol.* – 2012. – **20**. – P. 604–611.
5. Касьян Л. И. Аминоспирты с каркасными фрагментами. Синтез, реакции и пути использования / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков // *Журн. органической химии.* – 2010. – **46**, вып. 1. – С. 7–43.
6. Синтез и изучение антимикробных свойств аминометилированных производных C₆–C₇, алицикли-

ческих диолов / Х. М. Алимарданов, О. А. Садыгов, И. Т. Сулейманова [и др.] // *Журн. прикладной химии.* – 2009. – **82**, вып. 7. – С. 1255–1263.

7. Синтез, антибактеріальна та антифунгальна активність похідних 1|4 (1,1,3,3, тетраметилбутил) фенокси|3 діалкіламіно 2 пропанолу / Ю. В. Короткий, Н. О. Вринчану, М. Л. Дронова // *Фармац. журн.* – 2015. – № 1. – С. 56–62.

8. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів : метод. рек. / за ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 528 с.

9. Muthannan A. R. Determination of 50 % endpoint titer using a simple formula / A. R. Muthannan // *World J. Virol.* – 2016. – **12** 5 (2). – P. 85–86.

10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / [Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін.]. – К., 2004. – 38 с.

REFERENCES

1. Dzubyk I.V. (Ed). (2004). *Posibnyk z khimioterapii virusnykh infektsii [Guide on chemotherapy of viral infections]*. Kyiv: Olprint [in Ukrainian].
2. Looker K.J., & Garnett, G.P. (2005). A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex. Transm. Infect.*, 81 (2), 103-107.
3. Coleman, J.L., & Shukla, D. (2013). Recent advances in vaccine development for herpes simplex virus types I and II. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 9 (4), 729-735.
4. Wilson, A.C., & Mohr, I. (2012). A cultured affair: HSV latency and reactivation in neurons. *Trends Microbiol.*, 20, 604-611.
5. Kasyan, L.I., & Palchikov, V.A. (2010). Aminospirity s karkasnymi fragmentami. Sintez, reaktsii i puti ispolzovaniya [The amino alcohols of frame fragments. Synthesis, reactions and ways of using]. *Zhurn. Orh. Khimii – Journal of Organic Chemistry*, 46 (1), 7-43 [in Russian].
6. Alimardanov, Kh.M., & Sadygov, O.A. & Suleymanova, E.T. (2009). Sintez i issledovanie antimikrobnikh svoystv aminometilirovanykh proizvodnykh C₆-C₇ alkil diolov [Synthesis and examination of antimicrobial properties of aminomethylated derivatives C₆-C₇ of alicyclic diols]. *Zhurnal prikladnoy khimii – Journal of Applied Chemistry*, 82 (7), 1255–1263 [in Russian].
7. Korotkyi, Yu.V., Vrinchanu, N.O. & Dronova, M.L. (2015). Syntez, antybakterialna ta antyfunhalna aktyvnist pokhidnykh 1|4 (1,1,3,3, tetrametylbutyl) phenoxy|3 dialkilamino 2 propanol [Synthesis, antibacterial and antifungal activity of derivatives of 1|4 (1.1.3.3. tetrametylbutyl) phenoxy|3 dialkilamino 2 propanol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*, 1, 56-62 [in Ukrainian].
8. Stefanov, A.V. (Eds). (2001). *Vyvchennia antyvirusnoi dii potentsiinykh likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii [Study of the antiviral action of potential medical remedies. Method. recommendations]*. Kyiv [in Ukrainian].
9. Muthannan A.R. (2016). Determination of 50 % endpoint titer using a simple formula. *World J. Virol.*, 5 (2), 85-86.
10. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I.S. & Shirobokov, V.P. (2004). *Vyvchennia spetsyfichoi actyvnostry protymikrobnnykh likarskykh zasobiv. Metodychni rekomendatsii [Study of the specific activity of antimicrobial drugs. Method. recommendations]*. Kyiv [in Ukrainian].

Е. М. Волощук¹, Ю. В. Короткий², С. Л. Рыбалко³, В. П. Ширококов¹

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. А. БОГОМОЛЬЦА¹, КИЕВ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ², КИЕВ

ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМЕНИ Л. В. ГРОМАШЕВСКОГО³, КИЕВ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОПРОПАНОЛА-2

Резюме

Вступление. В связи с тем, что химиотерапия и химиопрофилактика являются одними из главных, а часто и единственно возможными средствами эффективной борьбы с вирусными инфекциями, исследование соединений нового синтеза с известной формулой на предмет выявления их противовирусных свойств остается одним из основных направлений при создании новых противовирусных препаратов.

Цель исследования – изучить противогерпетическую активность новых соединений аминопропанола-2 в отношении вируса простого герпеса (HSV) 1-го антигенного типа, штамм VC.

Методы исследования. Определяли противогерпетическое действие 8 производных аминопропанола-2, среди которых вещество № 51 относилось к норборнилсодержащим соединениям, вещество № 48 – к соединениям с циклическими заместителями в алкоксигруппе, вещества № 46, 47, 49, 50, 52 и 53 относились к соединениям с алициклическими заместителями в алкоксигруппе. Противогерпетическую активность исследуемых веществ оценивали *in vitro* на культуре клеток ВНК (перевиваемая культура клеток почки хомяка) по снижению инфекционного титра вируса и путем определения их химиотерапевтического индекса (ХТИ).

Результаты и обсуждение. Установлено, что вещество № 53 угнетает репродукцию вируса HSV-I на 2 lg ID₅₀ в концентрации 1,56 мкг/мл, а ХТИ этого соединения равняется 64, что характеризует его как эффективный ингибитор репродукции HSV-I. Также выявлено незначительную противогерпетическую активность веществ № 46, 47 и 51, о чем свидетельствуют показатели их ХТИ (8, 4 и 4 соответственно). Вещества № 48, 49, 50 и 52 не имеют противогерпетического действия.

Выводы. Среди исследованных производных аминопропанола-2 идентифицировано соединение 1-(2-метил-3-бутинокси)-3-(2,2,6,6-тетраметил пиперидино)-2-пропанол гидрохлорид (вещество № 53),

которое проявляет выраженное противогерпетическое действие. По химической структуре вещество № 53 относится к группе соединений с алициклическими заместителями в алкоксигруппе, где алициклическим заместителем является 2-метил-3-бутен, а аминный фрагмент этого вещества содержит радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин. Полученные результаты будут полезны при установлении закономерных взаимосвязей "структура – активность" и могут быть использованы при создании активных соединений с определенными характеристиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: производные аминoproпанола-2; противогерпетическая активность; вирус простого герпеса (HSV).

O. M. Voloshchuk¹, Y. V. Korotkiy², S. L. Rybalko³, V. P. Shirobokov¹

O. BOHOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹, KYIV

INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY², KYIV

L. HROMASHEVSKYI INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES³, KYIV

RESEARCH OF ANTIHERPES ACTIVITY OF AMINOPROPANOL-2 DERIVATIVES

Summary

Introduction. Chemotherapy and chemoprophylaxis are some of the main and often the only possible ways to effective control of viral infections. Therefore, the study of antiviral properties of new substances with the known chemical structure is one of the main ways to create new antiviral agents.

The aim of the study – to research the antiherpes activity of new aminopropanol-2 derivatives against the herpes simplex virus (HSV) antigenic type 1, strain VC.

Research Methods. Antiherpes activity was determined in 8 aminopropanol-2 derivatives: norbornyl containing substance (compound No. 51), substance with cyclic substituents in alkoxy group (compound No. 48), substances with alicyclic substituents in alkoxy group (compounds No. 46, 47, 49, 50, 52 and 53). Evaluation of antiherpes activity of the studied compounds was performed in vitro on cell culture VNK (growing culture of hamster kidney). Ability to reduce of virus infectious titer and chemotherapeutic index (HTI) of the studied compounds was determined.

Results and Discussion. It is established that the compound No. 53 inhibits HSV-I reproduction in 2 Ig ID₅₀ at a concentration of 1.56 µg/ml. HTI of compound No. 53 is equal to 64, which describes it as an effective inhibitor of HSV-I reproduction. Some antiherpes action in compounds No. 46, 47 and 51 was identified also, their HTI were 8, 4 and 4 respectively. Substances No. 48, 49, 50 and 52 do not show the antiherpes action.

Conclusions. Among all tested aminopropanol-2 derivatives the compound No. 53 with clear antiherpes properties was determined. Compound No. 53 belongs to the substances with alicyclic substituents in alkoxy group and has such chemical formula: 1-(2-methyl-3-butinox)-3-(2.2.6.6-tetramethyl piperidine)-2-propanol hydrochloride. Compound No. 53 as alicyclic substituent in alkoxy group contains 2-methyl-3-butene, and amine moiety of this substance contains the radical 2.2.6.6 – tetramethylpiperidine. The obtained results will be useful in establishing the natural relationships "structure-activity", also it can be used to create active compounds with certain characteristics.

KEY WORDS: aminopropanol-2 derivatives; antiherpes activity; herpes simplex virus (HSV).

Отримано 03.05.17

Адреса для листування: О. М. Волощук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, б-р Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, e-mail: poshta_omv@ukr.net.